

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-171211

(43)公開日 平成7年(1995)7月11日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 L 27/00

識別記号

G

J

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平4-164471

(22)出願日 平成4年(1992)6月23日

(31)優先権主張番号 P 4 1 2 1 0 4 3 / 3

(32)優先日 1991年6月26日

(33)優先権主張国 ドイツ (D E)

(71)出願人 591032596

メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ  
ト ベシュレンクテル ハフトング

MERCK PATENT GESELL  
SCHAFT MIT BESCHRAN  
KTER HAFTUNG

ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダルム  
シュタット フランクフルター シュトラ  
ーセ 250

(74)代理人 弁理士 若林 忠

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 線維芽細胞成長因子を装入した骨代替材料

(57)【要約】

【目的】 癒合性が自己骨移植の場合に匹敵するような骨代替材料を提供することを目的とする。

【構成】 骨代替材料は、骨基質に線維芽細胞成長因子の生物学的作用を有するひとつまたはそれ以上のポリペプチドを含む。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 多孔性基質中に線維芽細胞成長因子の生物学的作用を有するひとつまたはそれ以上のポリペプチドを含むことを特徴とする、線維芽細胞成長因子を装入した骨代替材料。

【請求項2】 塩基性線維芽細胞成長因子を含むことを特徴とする、請求項1に記載の骨代替材料。

【請求項3】 酸性線維芽細胞成長因子を含むことを特徴とする、請求項1に記載の骨代替材料。

【請求項4】 組み換え法によって調製された線維芽細胞成長因子を含むことを特徴とする、請求項2または3に記載の骨代替材料。

【請求項5】 線維芽細胞成長因子のムテインを含むことを特徴とする、請求項2～4のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項6】 ポリペプチドの酸安定化型を含むことを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項7】  $1\text{ ng/cm}^3 \sim 1\text{ mg/cm}^3$ 、好ましくは  $1 \sim 100\text{ }\mu\text{g/cm}^3$  のポリペプチドを含むことを特徴とする、請求項1に記載の骨代替材料。

【請求項8】 多孔性基質が無機質、好ましくは生物活性材料によって形成されることを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項9】 多孔性無機質基質が本質的にカルシウム無機物をからなることを特徴とする、請求項8に記載の骨代替材料。

【請求項10】 多孔性無機質基質が本質的に磷酸カルシウムからなることを特徴とする、請求項9に記載の骨代替材料。

【請求項11】 多孔性無機質基質がヒドロキシアパタイト、磷酸三カルシウムおよび磷酸四カルシウムからなる群から選択したひとつまたはそれ以上の化合物からなることを特徴とする、請求項10に記載の骨代替材料。

【請求項12】 カルシウム無機物が天然骨から得られるものであることを特徴とする、請求項9～11のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項13】 多孔性無機質基質が焼結された磷酸カルシウムセラミックであることを特徴とする、請求項9～12のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項14】 多孔性無機質基質が焼結された海綿体骨セラミックからなることを特徴とする、請求項12に記載の骨代替材料。

【請求項15】 多孔性基質が生理学的に許容される金属材料によって形成されていることを特徴とする、請求項1～7のいずれかに記載の骨代替材料。

【請求項16】 多孔性基質が生理学的に許容される高分子材料によって形成されることを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項17】 多孔性基質が成形されたインプラント

物体として存在することを特徴とする、請求項1～16のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項18】 多孔性基質が成形されたインプラント物体の表面または表面被覆を形成することを特徴とする、請求項1～16のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項19】 多孔性基質が粉末または顆粒のかたちで存在することを特徴とする、請求項1～16のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項20】 多孔性無機質基質が粉末状または顆粒状で存在し、生理学的に許容される高分子材料とともに成形物を形成することを特徴とする、請求項19に記載の骨代替材料。

【請求項21】 多孔性無機質基質が粉末状または顆粒状で存在し、骨接合剤の成分を形成することを特徴とする、請求項19に記載の骨代替材料。

【請求項22】 ふたつまたはそれ以上の別々の構成成分からなる即時使用可能な移植セットのかたちで存在し、そのひとつの構成成分が多孔性基質を含み、もうひとつの成分がポリペプチドの溶液または懸濁液を含むことを特徴とする、請求項1～21のいずれか1項に記載の骨代替材料。

【請求項23】 多孔性基質を含む構成成分が成形されたインプラント物体であることを特徴とする、請求項22に記載の骨代替材料。

【請求項24】 成形されたインプラント物体が無機質、好ましくはセラミック材料からなることを特徴とする、請求項23に記載の骨代替材料。

【請求項25】 成形されたインプラント物体が焼結された骨セラミックからなることを特徴とする、請求項24に記載の骨代替材料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、多孔性基質中で線維芽細胞成長因子の生物学的作用を有するひとつまたはそれ以上のポリペプチドを含む骨代替材料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 骨代替材料は、疾患または事故に関連する外科的処置に続く欠陥のための骨構造の代替または再構成のためのインプラントとして使用できる材料として理解される。例としてあげられるものには、最も多様なタイプの骨人工装具（義肢など）などの成形インプラント物体、髄質空間爪、骨ネジおよび骨合成板などのかたちの骨結合エレメントおよび海綿体骨欠陥または抜歯窩洞の充填および顎／顔領域の輪郭欠陥の形成外科手術のためのインプラント材料などがある。

【0003】 高い生物活性を有する、すなわち生体に受け入れられてそれに取り込まれるような、これらインプラント材料は、癒合プロセスに特に好ましいと考えられる。骨代替材料の場合、これはそれがじきに、内因性組

織、特に骨と強固に永久的に融合するものであることを意味する。

【0004】最も好ましい癒合結果はこれまで実際には内因性材料によってのみ、すなわち骨の移植片によって、達成されてきたことが知られている。骨移植片に入手はもちろん限られている。同一個体からの自己移植片は、それらが適当なかたちと量で存在すれば少なくとも一回の追加の外科的処置による除去だけで取り出すことができるが、それによってまた除去部位の追加の癒合が必要になる。同様のことは、原理的には、同種間移植、すなわち同種のドナー個体からの移植についても言える。これらはまた、適合性、さらにウイルス、特に肝炎およびHIVウイルスなどの感染の危険性の問題に伴い、これらは今日でも完全には解決されていない。骨バンクにおけるドナー材料の保存は、そのうえに高価で、結局のところ耐用期限がきわめて限られている。

【0005】生体と関連のない合成材料からまたは生体に関連した材料からの骨代替のためのインプラント材料は、それらの性質や状態によって、生物不活性から生物活性までの性質を示すことができる。しかし、内因性骨移植片の癒合結果は、いかなる合成インプラント材料によってもまだ達成されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、したがって、生物学的活性を内因性骨移植のものにできるだけ近づけた骨代替材料を提供するという課題に基づいている。

【0007】

【課題を解決するための手段】これは、多孔性基質中に線維芽細胞成長因子の生物学的活性を有するひとつまたはそれ以上のポリペプチドを含む骨代替材料によって達成されることが今、見出された。

【0008】したがって、本発明は、多孔性基質中に線維芽細胞成長因子の生物学的活性を有するひとつまたはそれ以上のポリペプチドを含む骨代替材料に関する。

【0009】本発明は、特に、多孔性基質が無機質基質、好ましくはカルシウム無機塩に基づく基質であるような骨代替材料に関する。

【0010】線維芽細胞成長因子(FGF)は、内因性ペプチド成長因子の分類に属するが、もともとは脳および下垂体中の物質として検出され、そこから分離され、線維芽細胞の成長を促進する活性が示された。FGFは、中でも、傷の癒合中の血管新生を担当している活性angiogenic因子として知られている。一方、その修飾産物、分離または調製、構造、生物学的活性およびそれらの機序および対応する医学的用途を含むFGFのさらなる詳細については、広範な技術文献中に見出すことができる。包括的な総説は、例えば、A. BairdおよびP. Bohlenによる「ペプチド成長因子およびそれらのリセプターI」中の「線維芽細胞成長因子」(M. B. Spornおよび

A. B. Roberts編、Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1990) などがある。

【0011】広範な多種多様な分野におけるFGFの有意な作用の数々に加えて、最近また、骨形成におけるFGFの影響が個々の例において、例えばBiomaterials、11、38-40 (1990)に報告されている。Acta Orthop. Scand. 60、(4) 473-476 (1989)には、無機質化された組織の増加量が、組み換えヒト塩基性FGFを装入しておいてからラットに筋肉内移植しておいた脱無機質化された骨基質(DBM)のインプラントにおいて見出されたことが報告されている。DBMはそれ自体、骨成長促進活性を有する最も多様なタイプのもとのままの内因性因子を含んでいることから、骨成長促進物質として知られている。しかし、DBMの生物学的活性は、その起源および前処理によって異なり、再現できるレベルまでに標準化することはとうてい不可能である。さらにDBMは、物理的な強度に欠けるために骨代替のためのインプラント材料としては実用に適していない。公知の知見から、合成インプラント材料の物理的性質と骨移植片のみが有する生物学的活性とを組み合わせた材料を本発明による骨代替材料によって提供できることを考えつくことは、とうてい不可能である。

【0012】本発明による骨代替材料は、FGFの生物学的作用を有するひとつまたはそれ以上のポリペプチドを多孔性基質中に含むという共通の性質によって特徴づけられる。酸性線維芽細胞成長因子(aFGF)および塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)などの「古典的」FGFだけでなく、FGFの生物学的作用性を示す全てのペプチド性成長因子は、したがって、本発明によれば適切である成長因子とみなされる。

【0013】狭義のFGFには、天然FGF、特にウシやヒト起源のもの、それに組み換え法によって調製されたFGFが含まれる。組み換え法によって調製されたヒトaFGFおよびbFGFは特に好ましい。組み換え法によって調製されたウシおよびヒトのaFGFおよびbFGFのさらなる詳細は、例えば、EP 228 449、EP 248 819、EP 259 953 および EP 275 204の特許文献に見出すことができる。より広義のFGFにはまた、ムテインが含まれるが、これはアミノ酸の数および/または配列がaFGFおよびbFGFとある程度異なっているが、作用においては実質的な変化を伴わない。さらにより広義のFGFはまた、時には有意に異なるアミノ酸配列、FGFの作用、それにFGFの作用を強化する活性を有する関連ペプチドを含む。次のような特許文献が参考文献の例としてあげられる。EP 148 922、EP 226 181、EP 281 822、EP 288 307、EP 319 052、EP 326 907 およびWO 89-12645。

【0014】本発明に係るFGFは、さらに、安定化および/または活性増強剤を用いて得られるこれらペプチドの誘導体をも含む。これらは、特に、酸に対して安定

化されるaFGFおよびbFGFのかたちで、安定化剤として、例えば、ヘパリン、ヘパリンフラグメント、ヘパラン硫酸およびデルマタン硫酸などのグルコースアミングリカン、またはデキストラン硫酸およびシクロデキストリン硫酸などのグルカン硫酸を含む。このタイプのFGF誘導体については、例えば、EP 251 806、EP 267 015、EP 312 208、EP 345 660、EP 406 856、EP 408 146、WO 89-12464、WO 90-01941およびWO 90-03797に記載がある。

【0015】EP 248 819に記載されているような組み換え法によって調製されるヒトbFGFのかたちは、本発明による骨代替材料における使用に特に好ましい。

【0016】FGFは、本発明による骨代替材料中に $1\text{ ng/cm}^3 \sim 1\text{ mg/cm}^3$ の濃度で存在することができる。記述された範囲内の濃度は、個々の場合において採用されるFGFの性質およびかたちおよび活性によって、また個々の場合において提示されるインプラント材料の性質およびそれに固有に存在すると思われる生物活性によって選択される。FGF濃度は $1\text{ }\mu\text{g/cm}^3$ から $100\text{ }\mu\text{g/cm}^3$ までの範囲が好ましい。

【0017】すべての既知の通常のインプラント材料は、それらがFGFの装入のための多孔性基質であるかまたはそれを有すれば、原則的に、本発明の骨代替材料中に存在し得る。インプラント材料は、無機質、特にセラミック材料、生理学的に許容される金属材料、生理学的に許容される高分子材料および記述されたタイプのふたつまたはそれ以上の材料の複合体材料に分類することができる。これらの材料は、全体を多孔性の基質、例えば、多孔性成形インプラント物体のかたちに成形することができるか、または材料のある構成部分のみを多孔性にかたちづくるか、あるいは成形インプラント材料のある領域を多孔性基質とすることも可能である。最後のふたつの場合は、例えば、複合体材料または骨接合剤が多孔性組成物を含むか、またはインプラントが多孔性表面被覆または適当に粗くした表面を有しているようなかたちで、実現することができる。

【0018】材料について言えば、本発明による骨代替材料のための好ましい材料としては、無機質で、特に、セラミックの性質のものがあげられる。本発明のひとつの利点は、例えば、オキシドセラミック (oxido-ceramic) 材料のようなそれ自体は生物不活性である材料を、FGFを装入することによって生物学的に不活性化することができ、このようにして充分によりよい成長進入および癒合の性質を発揮させることができる。

【0019】それでも、好ましい無機質材料は、それ自体が生物活性であるものである。これは主として、特に、炭酸カルシウム、燐酸カルシウムおよびこれら化合物から誘導される系のような、カルシウム含有材料に基づく材料に適用される。燐酸カルシウムの中では、ヒドロキシアパタイト、燐酸三カルシウムおよび燐酸四カル

シウムは好ましいと言えよう。

【0020】しかし、無機物を基礎としたインプラント材料においては、通常、セラミックとして用いられる、すなわち、十分に高い温度で焼結された材料または物体のかたちの場合に限り、高度の物理的安定性が保証される。

【0021】燐酸カルシウムセラミックを基礎とする骨代替材料は、これらが化学的に天然骨の無機質相に関連しているために、生物活性である。天然骨のヒドロキシアパタイトの無機質相は、主として、実験式 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ を有する燐酸カルシウムからなる。

【0022】合成または天然骨材料からのものなど生体起源のヒドロキシアパタイトは、骨代替のためのインプラントの生産のための原材料としてしばしば利用される。ヒドロキシアパタイトセラミックは、生体において大部分は非吸収性である。これは、外来性材料は長期間実際に変化することなく保持されて、生体への取り込みは実質的には現存するおよび再生している骨との融合および周囲の組織への成長によって起きることを意味する。

【0023】ある状況で、三カルシウム燐酸は生体に吸収され得る。四カルシウム燐酸は、実質的に非生物吸収性である。

【0024】多孔性カルシウム燐酸セラミックは、特に好ましい進入成長的性質を示す。ここで特に好ましい材料は、天然骨を基礎とするもので、これは種々の処理によって無機質化されて、骨の構造が可能な限り保持されるセラミック組織に変換される。工程には、有機質骨成分の除去および次いで適当な温度での焼結によるセラミックへの圧縮という共通の特徴がある。有機質含有物は、化学的溶解工程または熱分解工程によって除去される。骨セラミックについてのさらなる詳細およびそれらの調製のための特に好ましい工程は、例えば、DE 37 27 606、DE 39 03695、DE 41 00 897 およびDE 40 28 683の特許文献中に見出すことができる。

【0025】天然骨の多孔性組織とのこれらの優れた調和のために、骨セラミックインプラントは、進入成長的性質および生体中での癒合において優れた生物学的利点を示す。その高度の多孔性の立体的に連通して開口している細孔網状構造から、海绵体骨セラミックは特に好ましい。

【0026】セラミック材料の成形物、特に上記のタイプのものは、大きな物理的圧迫に耐えねばならない耐荷重骨構造物の代替のために、主として用いられる。これらの例としては、例えば、骨人工装具および、髄質空間爪、骨ネジおよび骨合成板などの骨結合エレメントがあげられる。

【0027】より綿密な臨床研究によって、燐酸カルシウムセラミックのインプラントにおいて暴露されている無機質の接触表面は、無機質骨基質の再生を選択的に促

進し、その結果、インプラントの強固な融合が達成されることが示された。これは、さらに多孔性インプラントにおいても促進され、この場合にはより高度の表面領域のためおよびインプラントへの新生骨組織形成成長根のために、特に集約的に相互連結した、したがって物理的に安定した融合が発達する。主として高分子材料または生物不活性材料からなるインプラント材料の場合は、代わりに結合組織が最初に選択的に形成され、中等度の強度の融合しかもたらされない。

【0028】FGFを装入することによって、本発明による骨代替材料は、材料の性質に広く依存することなく、多孔性および/または吸収のために骨がそれらを通して成長できるかどうかによって、また移植後の基質内において、接触領域において無機質骨基質の顕著な再生を促進する。この促進は、すべての場合、対応する非装入インプラントの場合と比較して有意に高い。顕著な共同効果が、FGFを装入したカルシウム無機物、特に磷酸カルシウムセラミックを基礎とした多孔性インプラントの場合にここで観察された。FGFを装入した骨セラミックインプラントの前臨床的モデル実験において、再生された、主に無機質化された、進入貫通成長している骨基質による骨への取り込みは、移植後6週間で認められた。同様の結果は、自己骨移植によってのみ達成され、一方、例えば、装入されない骨セラミック、DBMおよびDBM注入骨セラミックの場合には、骨基質の再生による融合は、現存する骨との接触領域にのみ認められた。FGFの骨成長促進作用および、特に骨セラミックなどのカルシウム含有インプラント材料の生物活性は、それぞれ相互に増強しあい、このようにして、インプラントの癒合および取り込みが促進される。

【0029】骨代替のためのインプラントの癒合性に対するFGFの顕著な影響は、既述したように、FGF装入および生体への再放出のための多孔性基質を便宜上少なくとも主に生体組織との接触領域に有しているようなタイプおよび形状のものであれば、事実上すべてのタイプの骨代替材料およびインプラント材料で認められる。これらの条件は、例えば、それ自体が多孔性であるかもしくは多孔性表面被覆、好ましくは生物活性ヒドロキシアパタイトからなる被覆を有しているか、または多孔性構造を有しているもしくは少なくとも粗くした表面を有している金属性材料でも満たされる。同様に、高分子材料、他のセラミック材料または複合材料にも適用される。

【0030】本発明の骨代替材料は、原則的に、使用の場合および使用目的で何が要求されるかによって、成形インプラント物体としてのみならず粉末または顆粒のかたちでも存在し得る。

【0031】好ましい可能な複合材料は、少なくとも一つの成分がFGF装入のための多孔性基質として存在するものである。多孔性無機質基質が粉末または顆粒のか

たちで存在し、生理学的に許容される高分子活性成分とともに成形物体を形成する複合材料に基づく対応骨代替材料は、便利である。このタイプの複合材料は、関連技術文献に見出すことができ、これには例えば、特許文献WO 90-01342 および WO 90-01955 に見出され、そこでは、磷酸カルシウム粒子または骨セラミック粒子および生物吸収可能な重合体について記述されている。

【0032】骨接合剤の生物活性もまた、同様の方法で増加できる。骨接合剤は、通常カルシウム化合物を基礎とする無機質充填物を含むアクリレート系からなる。本発明によれば、例えば、FGF装入多孔性ヒドロキシアパタイト粉末または顆粒が骨接合剤における充填組成物として用い得る。

【0033】FGF作用を有するポリペプチドを特定の多孔性基質に装入することによる本発明による骨代替材料の調製には、それ自体問題がない。工程は便宜的に進められ、FGFの適当な液体または半固体調製物、例えば、緩衝水溶液、懸濁液またはゲルのかたちのものを出発物質として用い、提示される分量で骨代替材料の多孔性基質に完全に浸漬させる。骨代替材料を、次いでまたは乾燥が必要な場合はその後で、既に使用可能であるが、医療用材料に要求される安全注意に従って貯蔵することもできる。多孔性成形インプラント物体で好ましくは骨セラミックからなるもの、多孔性表面および多孔性粒子成分を複合材料として施したインプラントおよび骨接合剤には、このようにしてFGFを装入することができる。

【0034】好ましい態様において、本発明による骨代替材料は、ふたつまたはそれ以上の別々の構成物からなる移植用セットのかたちをとり、ひとつの構成物は多孔性基質でもうひとつの構成物はFGFの作用を有するポリペプチドの溶液からなる。そのような態様は、本発明の既製の骨代替材料の長期保存中に起き得ると考えられる安定性の問題に効果的に対処するために特に適切である。例えば、ここで好ましいとされている材料中に実際に存在しているカルシウムイオンがFGFに対して脱安定的に影響することが技術文献に報告されている。本発明による骨代替材料は、移植のための外科的処置の直前またはその途中で、特定のインプラント材料の多孔性基質にFGF含有溶液を上記の方法で装入するようにしたタイプの移植セットのかたちで用いられる。そのような態様は、多孔性基質が成形インプラント物体そのもの、無機質、好ましくはセラミック材料によって形成される場合に特に便利であり、特に焼結した骨セラミックが材料として最も適している。

【0035】この実施態様によれば、本発明の骨代替材料は、少なくとも自己、及び同種骨移植と同等の代替物であり、治療中の性質に関しては、他の骨代替形態よりかなり改良されている。

【0036】

## 【実施例】

## 実施例1

## 成形インプラント物体の製造

高さ10.00mm、直径9.55mmの筒状成形物を、ダイヤモンドフライスを用いて、DE 40 28 683によって調製した海綿体ヒドロキシアパタイト骨セラミック半加工品から製造した。

【0037】これら成形物のいくつかは、組み換え法で調製した50μgのbFGFを含む溶液100μlをそれぞれ注入し、乾燥させて、移植の時まで4~6℃で保存する。

【0038】他の成形物を比較の目的で用いる。

## 【0039】実施例2

## 比較動物実験研究

動物種： 成熟雌ミニ豚、6グループ、8インプラント/グループ

インプラント：

a) FGF装入海綿体ヒドロキシアパタイトセラミック (実施例1による)

b) 海綿体ヒドロキシアパタイトセラミック

c) DBM

d) DBMを注入した海綿体ヒドロキシアパタイトセラミック

e) 自己海綿体移植片、ツインフライスを用いて正確な大きさに除去したもの。

【0040】f) 同種海綿体移植片、ツインフライスを用いて正確な大きさに除去したもの、移植時まで-30℃で保存。

移植の部位： 脛骨大腿骨の膝蓋骨滑動床、左および右。

【0041】6週間の後、骨を手術によって除去して、骨再生および無機質化を組織学的検査によって調べた。

結果：

a) FGF装入海綿体ヒドロキシアパタイトセラミック骨床からインプラントの中心まで骨再生。完全な取り込み。

b) 海綿体ヒドロキシアパタイトセラミックインプラントとのわずかな骨様接触。インプラントの端の周りにのみ成長進入。

c) DBM

インプラントとのわずかな骨様接触。インプラントの端の周りにのみ成長進入。

d) DBMを注入した海綿体ヒドロキシアパタイトセラミック

骨床とインプラントの接触領域における骨再生。不規則な形状のDBMがまだ残存。

e) 自己海綿体移植片

骨床からインプラントの中心まで骨再生。完全な取り込み。

f) 同種海綿体移植片

インプラントの約1/3~1/2に及ぶ骨床からの骨再生。一部取り込み。

## 【0042】実施例3

## 移植セット

多孔性海綿体ヒドロキシアパタイトセラミック成形物 (実施例1による、無装入物) を、その空間が成形物の大きさに (ほんのわずかな余裕) 正確に対応するような適当な形状の深絞り加工した包装鋳型中に置く。深絞り加工した構成部分を密閉して、滅菌して、封入包装する。

【0043】bFGF溶液にショ糖溶液 (9%) を加えた後にクエン酸緩衝液 (10mmol、pH 5.0) 中で凍結乾燥して、アンプルに入れる。セラミック成形物の後の装入が50μgのbFGF/cm<sup>3</sup>ブロック容量になるようにアンプル充填物とアンプル容量とを調整する。

【0044】成形インプラント物封入物およびbFGFアンプルの単位包装が移植セットとして形成される。

## 手術台上での調整

30 bFGF溶液をクエン酸緩衝液 (pH 5.0) で希釈して、次いで滅菌注射器に採る。

【0045】包みを開けた後、bFGF溶液を内部滅菌包装を通してセラミック成形物の深絞り加工した容器に注入する。成形物がbFGF溶液に完全に浸漬されるように注入量を計る。約1分の後、過剰のbFGF溶液を注射器に吸引して戻す。セラミック成形物は、ほぼその孔容量に相当する量の溶液を保持する。

【0046】装入された成形物は、最初の包装を開けた後に移植できる。

フロントページの続き

(72)発明者 ベルトホルト ニース  
ドイツ連邦共和国 デー-6105 オーバー  
ラムシュタット フライヘア フォン  
シュタイン シュトラーセ 13

(72)発明者 エルヴィラ ディンゲルダイン  
ドイツ連邦共和国 デー-6072 ドライア  
イヒ アム シュビツェンブファート 16  
(72)発明者 ヘルムート ヴァーリヒ  
ドイツ連邦共和国 デー-6100 ダルム  
シュタット ロヨムヘルトヴェーク 16